

Synthetic Study of Kedarcidin Chromophore

著者	小山 靖人
号	48
学位授与番号	2193
URL	http://hdl.handle.net/10097/39238

氏名・(本籍)	こやまやすひと 小 山 靖 人
学位の種類	博 士 (理 学)
学位記番号	理博第2193号
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科, 専攻	東北大学大学院理学研究科 (博士課程) 化学専攻
学位論文題目	Synthetic Study of Kedarcidin Chromophore (ケダルシジクロモフォアの全合成研究)
論文審査委員	(主査) 教授 平 間 正 博 教授 山 本 嘉 則, 吉 良 満 夫

論 文 目 次

Chapter 1. Introduction	
Chapter 2. Synthetic Strategy	
Chapter 3. Synthesis of Key Fragments	
Chapter 4. Construction of Highly Functionalized Ansamacrolide	
Chapter 5. Synthetic Study of Aglycon	
Chapter 6. Conclusions	

論 文 内 容 要 旨

第1章 序論

強力な抗菌, 抗腫瘍活性を示すエンジン系抗生物質群は, DNA切断機能部位としてのエンジン構造と, DNA認識結合部位としての糖鎖や芳香環インターカレーターを併せ持っている。中でも室温で短寿命の9員環エンジン骨格をアボタンパク質で安定化しているケダルシジンは, ガン細胞まで活性部位のクロモフォアを安全に運搬できるドラックデリバリーシステムまで持っている超強力な機能性抗癌剤である。クロモフォア1は, 最も構造的に複雑で多官能基化されている天然物の1つであり, 単独では速やかに自己分解するため, 合成化学上最難関な標的化合物である。私は, この1の収束的な全合成を目標とした。本研究において, 各フラグメントの実用的な大量合成法, フラグメント間の効果的連結法, 及び非常に重要なアグリコン前駆体の効果的構築法を達成したので, その詳細について述べた。

第2章 合成戦略

当研究室ではすでに, 望むベータアルコール2の合成に成功している。しかし, その後8位の水酸基を脱離基に誘導することができず, 結果アグリコン構築には至らなかった。これは8位水酸基とアザベータチロシン部との渡環相互作用により, 水酸基周辺の立体障害が大きくなることが原因であると考えた。

そこで私はC4位エピマーである化合物4を鍵中間体に設定した。つまり、4は2に比べ渡環相互作用が少なくなることが予想され、5の構築が可能になると考えた。またこれらの2種の9員環化体についてMM2*計算を行い、この仮説について検証した。

これらの仮説をもとに逆合成解析を設定した。すなわち、ケダルシジクロモフォア1はアグリコン6より誘導でき、アグリコン6はC7位C8位間を塩化セリウムとLHMDSを用いた9員環化反応により合成できるとし、7はマクロリド8より誘導する。8は9, 10, 11, 12のフラグメントを順次連結することにより得られると考えた。すなわちエポキシド9とフェノール10をアリールエーテル化し、次いで11とエステル化をする。その後分子内菌頭反応によってマクロリドを構築する。得られたマクロリドと12を縮合して8を合成する計画である。

第3章 鍵フラグメントの合成

シクロペンテンモノエポキシド部9に関しては、従来法よりも大幅に収率、再現性を向上することができた。すなわち、出発原料にメチルグリコシド13を用い、メタセシス反応を鍵工程として高収率、短段階で、中間体であるシクロペンテノン14を得た。またエポキシド導入に関しては、コーリー法(Me₃Si⁺/BuLi)を上回る新規エポキシド構築法(*i*-PrMgCl/CH₂I₂)を開発した。その後過塩素酸によるエポキシドの開環と保護基の変換を経て9を調整した。

アセチレン部11に関しては、既知のアルデヒド16から7段階でβエポキシド導入し17を得た。次いでsuperhydride[®]を用いた位置選択的なヒドリドの付加を達成し、高収率で18を得た。その後酸性条件下MMTr基を脱保護して11を合成した。これらのように私は効率的にフラグメントを大量供給できる合成法を開発した。

第4章 高度に官能基化されたアンサマクロリドの構築

こうして合成した9と既知化合物であるフェノール10とを当研究室で確立したフッ化セシウムを用いたアリールエーテル化を行い、生じたアルコールをTBS基で保護して19とした。また19のメチルエステルをけん化してカルボン酸を得、先に調整したアセチレンフラグメント11と縮合後、三級アルコールをTES基で保護して、20を合成した。20に対して、分子内菌頭反応を行うと、89%で21を得ることができた。C4位の立体化学が逆の基質を用いると、環化収率が中程度であることがわかっている。この反応性の違いをMM2*計算を行い、検証したところ、21はより大きなキャビティーがあり、渡環相互作用が軽減されていることが示唆された。またクロロピリジン環上の塩素が立体的に混雑した面を避けるように位置づけられることがわかった。

この得られたマクロリドのBoc基を除去後、HOAt存在下EDC・HClを用いてナフタレン部12とを縮合して、22を得た。また22のアトロプ異性を確認するために、NMRの温度可変実験を行った。低温NMR (r.t. ~ -70℃) において、単一のチャートが得られたことから、クロロピリジン環は回転しておらず、単一のアトロプ異性を有していることがわかった。また高温NMR (r.t. ~ 100℃) において、同様に単一のチャートが得られた。また加熱後再び室温に冷却してから測定しても加熱前と全く同じチャートが得られたことから、私が行った実験条件下において回転しない、強固なアトロプ異性体であることが示唆された。

第5章 アグリコンの合成研究

こうして得られたアンサマクロリド22を用いて、9員環化反応を検討した。4位と9位の2つの3級アルコールの保護基がTMSの時は20%程度の収率で環化体23が得られた。環化収率の改善を目指し、反応条件や精製条件下でより強固な保護基であるTES基で保護された基質を合成し、環化を試みたが、予想に反し、

環化体は全く得られなかった。これは3級保護基の嵩高さが増すにつれて、その周辺官能基とのゴーシュ反発によって、反応点である末端アセチレンとアルデヒドの距離が遠くなるのが原因であると考察した。

TMS保護された環化体23の β アルコールを予想通り、メシル化することに成功したが、その後TBAFで処理をすると対応するエポキシドは得られず、反応系が複雑化した。当研究室の吉村はエポキシド導入のモデル研究を行っており、10位水酸基がシリル基で保護された基質25を用いると、反応系が複雑化したが、ベンジル系保護基である26を用いたときはエポキシド構築が可能であることを見いだしている。これは10位シリル基の脱保護に伴うグローブフラグメンテーションが原因であると考察された。

そこで私は酸性条件下に安定で、DDQなどの酸化剤で選択的に除去可能なナフチルメチル（NAP）基で保護することにした。適切な官能基変換の後にNAP保護体29への誘導を達成した。その後、9員環形成を行うと、収率は低いものの環化体を得ることに成功した。環化収率の改善を目指し、アミドをBoc基で保護したが、反応の際ナフトアミド部が β 脱離が進行してしまい、収率向上には至らなかった。アミドの保護は断念し、先に得られた環化体に対してMsClとEt₃N，DMAPを用いると、 β アルコールをメシル化でき、30を得ることに成功した。この3環性ジイン骨格は全合成のために極めて重要な前駆体である。

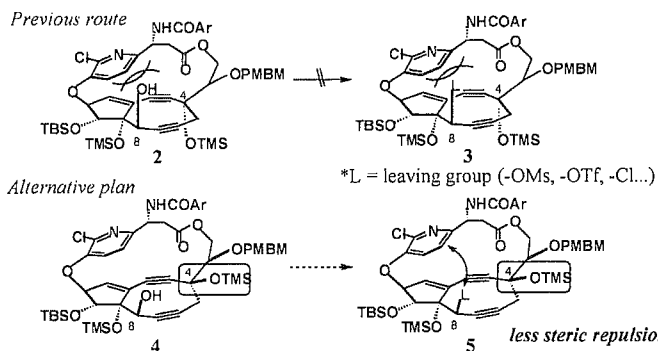
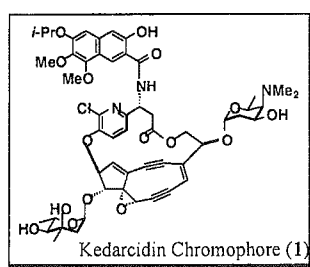
現在、この化合物からのアグリコン構築を目指し、エポキシド及びオレフィン導入を検討している。

第6章 結論

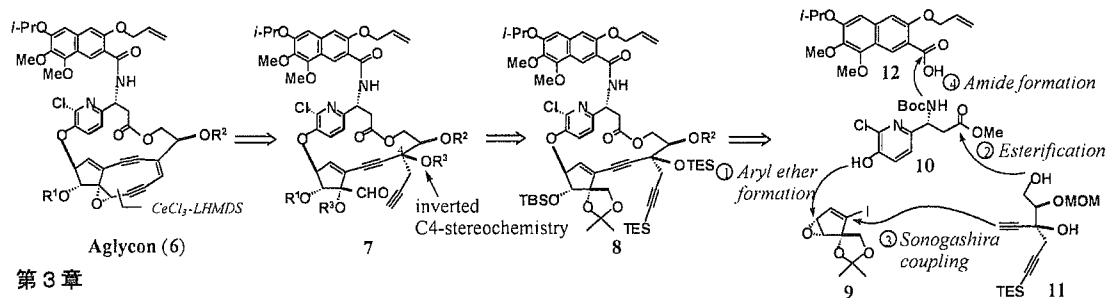
本研究のまとめを以下に示した。

- (1) ケダルシジクロモフォアの全合成に向けて、鍵フラグメントであるシクロペンテンモノエポキシド9及びアセチレン部11を高収率かつプラクティカルに合成する方法を確立した。
- (2) アトロプ選択的な分子内菌頭反応の収率を大幅に改善し、アンサマクロリド21の合成に成功した。また、この環化収率はC4位の立体化学に依存し、C4位エピマーでは収率が著しく低下することがわかった。
- (3) 塩化セリウムとLHMDSを用いた9員環形成反応において、4位と9位の2つの3級の保護基によって反応性が異なり、TMS基の時のみ環化体が得られた。またこうして得られた3環性ジイン骨格の不安定なアルコールを、直ちにメシル基で保護して30の β メシラート体を望み通り得ることに成功した。今後エポキシド及びオレフィンを導入し、アグリコン構築を行う予定である。

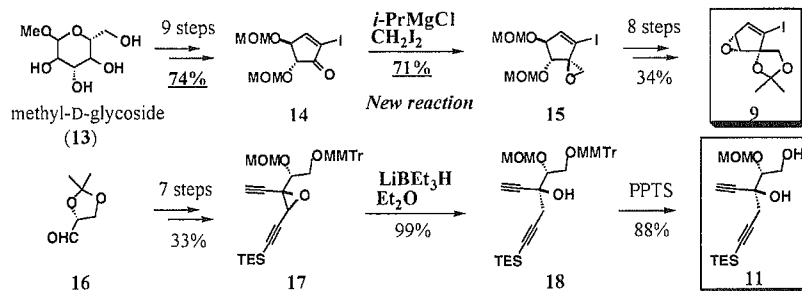
第 1 章



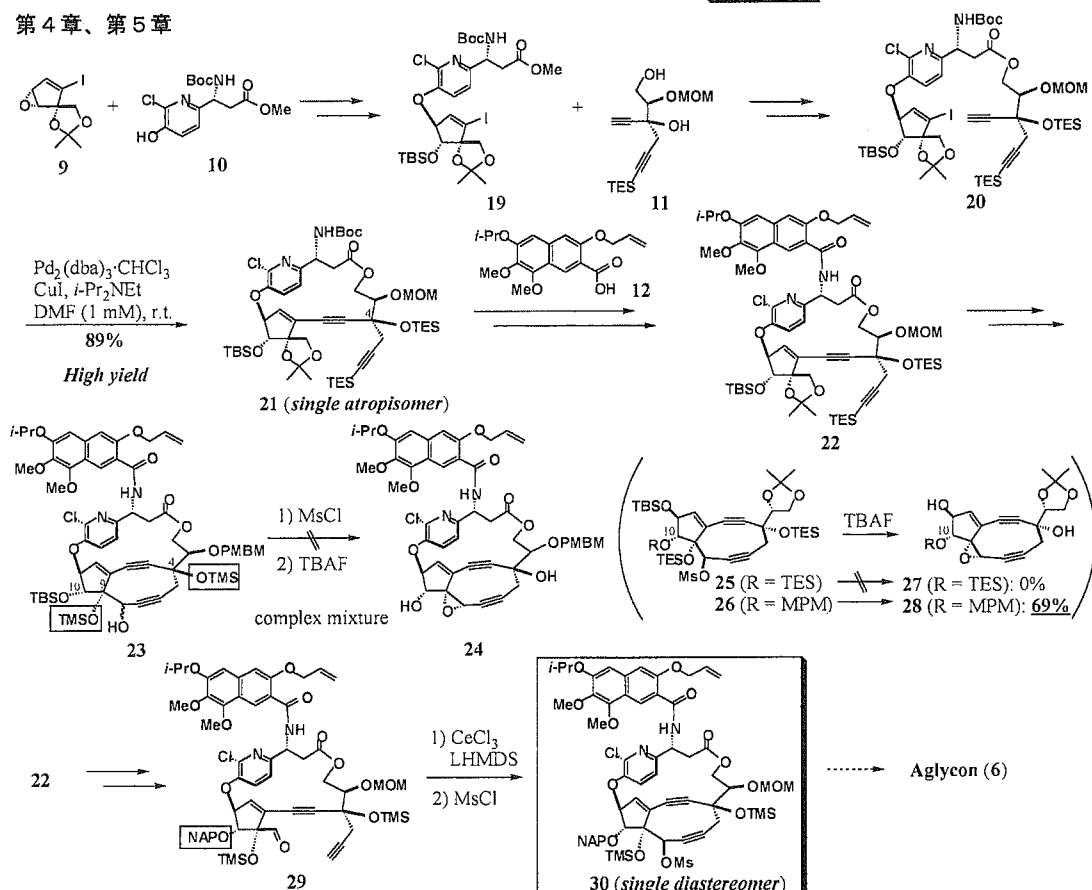
第 2 章



第 3 章



第 4 章、第 5 章



論文審査の結果の要旨

小山靖人の論文は、ケダルシジクロモフォアの全合成に関する六章から構成されている。タンパク質クロモフォア複合型抗腫瘍性抗生物質ケダルシジンのクロモフォアは、クロロアザチロシン誘導体を含むアンサマクロリド構造が、高歪みエポキシ9員環エンジインコアに結合した非常に活性なDNA切断分子である。コアに結合したアザベータチロシンのアリールエーテルの隣には二置換2-デオキシ糖が、またアンサマクロリドには2-デオキシケダロサミンが存在する。またアザチロシンのアミノ基には高度に酸化されたナフトイル基があり、現代有機合成化学の合成標的として、化学構造と機能の相関を研究する対象としても極めて興味深い。著者は、ケダルシジクロモフォアの全合成研究を精力的に進め、アンサマクロリド構造を含むアグリコンの各構成フラグメントの実用的な大量合成法、フラグメント間の効果的な連結法、そしてアグリコン前駆体の合成に成功して、天然物合成化学に多大の貢献をした。

第一章では、ケダルシジンの構造と化学性、生物活性、その分子機構、および合成化学上の解決すべき問題について詳細に解説した。

第二章では、エポキシビシクロ[7.3.0]ドデカジン骨格の従来の立体選択的合成法の問題を明らかにして、その解決法を考案した。

第三章では、シクロペンテンモノエポキシド部の短工程、かつ効率的な大量合成法を開発した。その過程で、ケトンを変換する温和で簡便な新規反応を開発することに成功した。さらにエポキシジイン部のエポキシドの位置選択的還元法も開発した。

第四章では、C4位の立体化学を従来とは逆にすることによって、高度に官能基化されたアンサマクロリド構造を非常に高収率でアトロプ選択的に構築できることを実証した。

第五章では、アンサマクロリド構造存在下にコア部9員環を構築することに成功した。しかも、コア部にエポキシドを導入するために必要な立体化学を有するメシレート合成を達成した。こうして、エポキシドと糖鎖を除く官能基をすべて備えた全合成中間体を合成した。

第六章では、著者の研究成果を総括した。

以上、本研究は、有機合成化学および天然物合成化学の分野に画期的な貢献をするもので、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって、小山靖人提出の博士論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。